

Aus der Strahlenabteilung der Universitätsfrauenklinik München.

Chemische Wirkungen der Röntgenstrahlen
und Radiumstrahlen
mit besonderer Berücksichtigung
der kolloidchemischen Vorgänge in der Zelle.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfasst

und einer hohen medizinischen Fakultät der
Bayerischen Ludwigs-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Franziska Grubmiller

aus München.

München 1930

Druck der Salesianischen Offizin.

Chemische Wirkungen der Röntgenstrahlen
und Radiumstrahlen
mit besonderer Berücksichtigung
der kolloidchemischen Vorgänge in der Zelle.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfasst

und einer hohen medizinischen Fakultät der
Bayerischen Ludwigs-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Franziska Grubmiller

aus München.

München 1930

Druck der Salesianischen Offizin.

Referent: Geheimer Rat Professor Dr. Albert Döderlein.

Das Jahr 1895 ist von grundlegender Bedeutung und ein Meilenstein in der Geschichte der Medizin. Wilhelm von Röntgen trat zum ersten Male an die Öffentlichkeit und lehrte uns, dass die von ihm gefundenen Strahlen „den Körper durchdringen und dabei entsprechend dem Atomgewicht ihrer Bestandteile so verändert (abgeschwächt) werden, dass sie nach dem Verlassen des Körpers über das Vorhandensein und die räumliche Verteilung der gewichtsverschiedenen Bestandteile Auskunft geben können.“ Die ungeheure Bedeutung dieser Entdeckung, die sich in erster Linie die Medizin zunutze machte, lag auf dem Gebiet der Diagnostik. War es doch mit Hilfe dieser Strahlen möglich den bis dahin für Licht undurchdringlichen menschlichen Körper zu durchleuchten und somit Aufschluss über die normale oder pathologische Beschaffenheit seines Inneren schon am Lebenden zu erhalten. Die erste Begeisterung über die „neue Methode“ war gross, doch bald traten ungeahnte Nebenwirkungen dieser Durchleuchtungen zu Tage. Die zu häufig und in ihrer Dosierung ungenau angewandten Röntgenstrahlen hatten nämlich schwerste Schädigungen des Körpers zur Folge. Diese Tatsache war eine schwere Enttäuschung, aber sie war auch der Grund zur Erkenntnis, dass die Röntgenstrahlen nicht bloss fähig sind Körper zu durchdringen, sondern, dass sie zugleich verändernd, ja sogar tötend auf die Zellen des menschlichen Organismus einwirken können.

W. A. Freund war der Erste, der sich die praktische Seite dieser Erfahrungstatsache zunutze machte und die Röntgenstrahlen in den Dienst der Dermato-Therapie stellte. Unmittelbar darauf folgte eine wahre Hochflut von Mitteilungen einerseits über grossartige Heilerfolge, andererseits über schwere Enttäuschungen aus aller Herren Länder. Die Enttäuschungen mussten naturgemäss immer kommen. Das Wesen der Röntgenstrahlen war physikalisch zu wenig ergründet, ihre chemische Wirkung auf die Zellen des menschlichen und tierischen Organismus noch nicht erforscht und die technische Vollkommenheit der röntgentherapeutischen Apparatur äusserst unzulänglich.

Kurze Zeit nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen fand das Ehepaar Curie in dem Radium einen Stoff, dem die Fähigkeiten der Röntgenstrahlen innewohnen. 1896 hatte Becquerel schon die Uranstrahlen, 1907 hatten Hahn und Bach das Mesothorium entdeckt. Erst die neuzeitliche Forschung aber konnte die Eigenschaften

der Röntgenstrahlen und der radioaktiven Stoffe eingehender erklären. Voltz hat das Wesen der Röntgenstrahlen dahin präzisiert: „Die Röntgenstrahlen entstehen durch die Bremsung der Kathodenstrahlen. Ihre Wellenlänge ist von der Kathodenstrahengeschwindigkeit und der Bremszeit abhängig. Sie sind Lichtstrahlen, deren Wellenlänge ungefähr der Grössenordnung 10—9 cm angehören. Die Absorption primärer Röntgenstrahlen in Medien hat die Bildung sekundärer Beta-Strahlen, einer Elektronenstrahlung zur Folge. Die Geschwindigkeit dieser Teilchen ist von der Wellenlänge der absorbierten Strahlen abhängig, ihre Menge, also ihre Intensität, ist bedingt durch die absorbierte Energie. In der sekundären Beta-Strahlung haben wir die primäre Ursache der Wirkung der Röntgenstrahlen zu sehen.“ Nun gibt es 2 Arten von Strahlen, nämlich Wellenstrahlen und Korpuskulärstrahlen, jedoch ihre biologische Wirkung ist die gleiche. Nach Rutherford besitzen beide Strahlenarten negativ geladene Elektronen, die in einer, je nach dem Stoff charakterisierten Linienführung um einen positiv geladenen Atomkern kreisen. Jede Strahlung nimmt ihren Ausgang von den Atomen und verschwindet mit der Aufnahme im Atom. Den Röntgenstrahlen am nächsten sind die Gamma-Strahlen. Sie entstehen aus kleinsten elektrisch positiv und negativ geladenen Teilchen, werden beim Zerfall als Energieträger herausgeschleudert und entziehen dadurch ihrem Atomkern die Energie. Durch ihren Aufprall entsteht eine sekundäre Strahlung und diese ist es, welche die verschiedenen Wirkungen auf die Zelle und damit auf den gesamten Organismus ausübt. Welcher Art nun diese Wirkung ist und welche Vorgänge sich dabei in der Zelle abspielen, darüber zu berichten soll das Ziel der vorliegenden Arbeit sein.

Die Forschung über die Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf die Zelle steckt noch in den ersten Anfängen. Von ganz wenigen Grundanschauungen abgesehen sind noch alle Kenntnisse über die Strahlenwirkungen labil. Die Forschung hat hier mit grossen Schwierigkeiten zu kämpfen, da sie überall auf Gebiete trifft, die selbst noch grosse Lücken in der Erkenntnis aufweisen, wie die biologischen Geschehnisse in den Zellen und ihre Zusammenhänge. Auch differieren die Versuche der verschiedenen Autoren beträchtlich, und man ist noch weit davon entfernt, alle Tatsachen in der Strahlenbiologie in einen gemeinsamen Rahmen bringen zu können. Schuld daran tragen die Mängel unserer Mess- und Untersuchungsmethoden. Ferner ist die Wirkung der Strahlen schon zeitlich so verschieden und dehnt sich auf Stunden bis Wochen aus, sodass zu der reinen Strahlenwirkung noch lokale

und allgemeine Reaktionen des bestrahlten Körpers hinzukommen, die von der Strahlenwirkung abzuziehen sind. Schon die Feststellung im einzelnen Falle, ob es sich um mittelbare oder unmittelbare Strahlenwirkung handelt, ist schwer zu bestimmen. Kienböck hat das Gesetz aufgestellt, dass die unmittelbare Strahlenwirkung nur dort auftritt, wo die Strahlen absorbiert werden, was die neueren Experimente von Holthusen bestätigt haben; während die Behauptung, es käme auch beim blossen Durchtritt der Strahlen zu Veränderungen des Gewebes, keine Gültigkeit mehr hat. Alle Veränderungen, die an nicht bestrahlten Stellen auftreten, sind mittelbare Strahlenwirkung. Irgend ein Zirkulieren von strahlender Energie im Körper gibt es sicher nicht; ebenso ist die Möglichkeit eines Röntgentoxins längst verlassen.

Eine weitere sehr schwer zu beantwortende Frage ist die, ob es Unterschiede in der Wirkung der Strahlen von verschiedener Wellenlänge gibt. In Punkto Wellenlänge sind nun aber verschieden, einmal die weichen und harten Röntgenstrahlen und zweitens die Röntgenstrahlen von den Strahlen der radioaktiven Substanzen. Wirkungsunterschiede in der Art der weichen und harten Röntgenstrahlen konnten nicht nachgewiesen werden. Ältere Untersuchungen hatten allerdings ergeben, dass härtere Strahlen eine stärkere Wirkung hervorbrächten, doch konnten diese Behauptungen nicht ganz aufrecht erhalten werden. Neuerdings kam Martius zu dem Ergebnis, dass die härteren Strahlen die geringeren Wirkungsgrade hätten. Eine endgültige Lösung der Frage dürfte wohl noch nicht gefunden sein. Ebensowenig ist eine qualitative und quantitative Wirkungsverschiedenheit der Röntgenstrahlen von der der Strahlen der radioaktiven Substanzen restlos nachgewiesen. Dass gewisse Unterschiedlichkeiten in der Wirkung der beiden Strahlenarten vorhanden sind, haben uns die klinischen Erfahrungen gelehrt. So sei hier nur beispielsweise erwähnt, dass bei intravenöser Thorium-X-Verwendung, die sonst für Strahlen typische Wirkung auf die lymphatischen Gewebe nicht eintritt, dafür aber eine Parenchymdegeneration in Leber, Niere und Lunge. Die der Röntgenwirkung gleichen Veränderungen nach Bestrahlung mit radioaktiven Stoffen sind auf die Gamma-Strahlung zurückzuführen. Für die Verschiedenheit der Wirkung sind viele Umstände massgebend. So werden die radioaktiven Stoffe nach ihrer Einführung im Körper zurückgehalten und in bestimmten Organen abgelagert. Dadurch üben sie auf diese Organe eine protrahierte Wirkung aus. Ferner besteht die Möglichkeit, dass die radioaktiven Salze eine toxische Wirkung besitzen. Sicher aber ist, dass die radioaktiven Stoffe neben den Gamma-Strahlen noch

Alpha- und Beta-Strahlen aussenden, welche die Wirkung der ersteren beeinflussen können. Von diesen wissen wir leider nur, dass sie bei Anwendung von aussen in den obersten Gewebsschichten nach vollkommener Absorption dort grosse Schädigungen anrichten. Gudzent kam durch seine Untersuchungen zu dem Resultat: „dass gleiche Energieeinheiten gleiche Wirkungen hervorrufen, gleich, von welcher Strahlenart sie stammen.“ Denn die Strahlenwirkung ist stets auf Jonisation und Dissoziation der Materie zurückzuführen, die durch Alpha- und Beta-Strahlen direkt und durch Gamma-Strahlen indirekt, d.h. durch die bei der Absorption in der Materie erzeugten sekundären Beta-Elektronen, hervorgerufen wird. Dabei geht Gudzent von der Voraussetzung aus, dass Bestrahlung von aussen die gleiche Wirkung zur Folge hätte, wie die Strahlung nach inkorporaler Einbringung, was, wie bereits erwähnt, nicht der Fall ist. Die Verhältnisse liegen also ungleich komplizierter und werden später noch eingehender behandelt werden.

Im Folgenden sei nun die Frage behandelt, auf welche Gewebe die Strahlen überhaupt wirken, auf welche im besonderen, und wovon die Unterschiede in der Wirkung abhängig sind.

Soviel steht fest: es gibt keine Zelle und kein Gewebe, das durch die Strahlen, weder der Röntgenröhre noch der radioaktiven Substanzen, nicht angegriffen und zerstört werden könnte, wenn nur die Dosis genügend kräftig gewählt wurde. Die einzelne Wirkung aber auf Zellen und Gewebe ist äusserst verschieden, und ist einmal abhängig von der absorbierten Menge und einmal von dem Grad der Empfindlichkeit der jeweils bestrahlten Zellenart. Ein und dieselbe Dosis wirkt auf eine Zellart anders als auf eine andere; es gibt also eine spezifische Empfindlichkeit der Zellarten und der Unterschied in der Wirkung kann sehr gross sein, sodass eine Zelle von einer Strahlendosis getötet wird und die Zelle einer anderen Gewebsart keinerlei Veränderungen durch dieselbe Bestrahlung aufweist. Es besteht keine Elektivität der Zellen gegen die Strahlen, sondern nur eine Elektivität für den Grad ihrer Empfindlichkeit. H. Heineke nannte dies die „relative Elektivität“. Wetterer hat Tabellen aufgestellt, welche die Empfindlichkeit der einzelnen Gewebsarten in aufsteigender Reihenfolge darstellen. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass die Empfindlichkeit aller Menschen nicht die gleiche ist; so ist die Haut von Basedowkranken besonders röntgenempfindlich, was wahrscheinlich von der erhöhten Durchblutung derselben herrührt. Auch Tumorzellen ein und desselben Tumors haben eine verschiedene Empfindlichkeit, sodass es vorkommt,

dass ein nach einer Bestrahlung zurückgebliebener Rest des Tumors auch gegen weitere Bestrahlung widerstandsfähig ist. Für normale Verhältnisse ist die Wirkung der Strahlen in kurzem Überblick derartig, dass Lymphozyten explosionsartig zerfallen, das Rete Malpighi erst nach drei Wochen geringgradige Veränderungen zeigt, Ganglien und Muskeln von derselben Dosis (scheinbar) unberührt bleiben.

Bergonnié und Tribondeau haben das Gesetz aufgestellt, dass die Empfindlichkeitsdifferenzen der einzelnen Zellarten regelmässig sind. Hoch empfindlich ist der kurzlebige Lymphozyt; am wenigsten empfindlich die längstlebige (nicht regenerationsfähige) Ganglienzelle. Höher empfindlich sind alle wachsenden, ständig sich erneuernden Zellen. Die sich teilende Zelle ist empfindlicher, als die ruhende; dabei ist die Bildung der Äquatorialplatte, also der Augenblick der eigentlichen Teilung, das empfindlichste Stadium aller Teilungsvorgänge. Erhöhter Stoffwechsel der Zelle steigert ebenfalls ihre Empfindlichkeit. Verminderte und aufgehobene Durchblutung lässt die Empfindlichkeit zurückgehen. Zusammengefasst verhält es sich so, dass die Zelle, welche sich in Unruhe, Umbau, biologischer Labilität befindet, gegen die durch Röntgenstrahlen verursachte Störung machtlos ist und deshalb geschädigt wird, während die Zelle, die sich durch Langlebigkeit, geringe Regenerationsfähigkeit, verminderten Stoffwechsel, Ruhestadium auszeichnet, die Fähigkeit besitzt die Störung der Röntgenstrahlen mehr oder minder rasch auszugleichen. Dieses Vermögen der Röntgenresistenz der Zelle ist eine übergeordnete Eigenschaft des lebenden Gewebes. Franz Pordes nennt sie die „biologische Baufestigkeit“ der Zelle und sie ist messbar an den verschiedenen Graden der Röntgenempfindlichkeit. Die biologische Baufestigkeit einer Zelle, die sich in lebhaftem strukturellem Umbau befindet, ist also geringer und deshalb ist sie auch röntgenempfindlicher als eine ruhende Zelle. In hohem Masse röntgenempfindlich ist sowohl eine eben funktionierende Drüsenzelle als auch eine eben das Stadium der Kernteilung durchmachende Zelle. Da nun bei der Sekretion und bei der Kernteilung einmal das Plasma, das andere Mal der Kern in Bewegungsfunktion ist, so ist in einem Falle das Plasma, im anderen der Kern der röntgenempfindliche Teil der Zelle.

Diese Beweisführung von Fr. Pordes hat die bisher allgemein geltende Annahme, dass der Kern der Angriffspunkt der Strahlen sei, ins Wanken gebracht. Doch sei hier gleich erwähnt, dass O. Hertwig durch seine ausgedehnten Versuche mit Strahlen an Eiern und Samen, auf die später noch eingehender zurück-

gekommen werden muss, zu einem gegensätzlichen Resultat gekommen ist.

Dass die Differenzierung der Röntgenempfindlichkeit der Zelle noch weiter geht, haben Alberti und Pollitzer nachgewiesen. Nach diesen herrscht auch innerhalb des Zellkerns eine Verschiedenheit der Röntgenempfindlichkeit und zwar sind die Träger der Teilungsfähigkeit, die Genozentren (nach Wasserman), als der labilste Teil des Kerns auch der röntgenempfindlichste.

Die klinische Erfahrung hat die äusserlich sichtbaren Wirkungen einer Röntgenbestrahlung folgendermassen eingeteilt: 1. Frühreaktion (lokale und allgemeine). 2. Hauptreaktion 3. Spätveränderungen. Fr. Pordes hat die graduelle und zeitliche Verschiedenheit der Röntgenempfindlichkeit der Zelle an Hand dieses Einteilungsschemas für die Kapillarendothelzelle der Haut entwickelt und kommt dabei zu folgendem Ergebnis: Die Frühreaktion, bei der es zu Hyperämie, Oedem und Funktionseinstellung der Drüsen kommt, ist der Ausdruck dafür, dass das Plasma der Endothelzelle geschädigt wird, sodass es Kontraktilität und Permeabilitätskontrolle verliert. Gleichzeitig mit dem Plasma erkrankt auch der Kern jedoch, weil er in diesem Falle der weniger empfindliche ist, ist diese Reaktion geringgradiger und langsamer verlaufend, sodass man zur Zeit der Frühreaktion noch nichts davon zu sehen bekommt. Die Zelle kann sich von dieser Krankheit wieder erholen; wenn die Dosis aber stark war, sind am Kern die empfindlichsten Teile, also die Träger der Fortpflanzung, geschädigt und es kommt dann nach Monaten und Jahren durch Ausbleiben neuer Kapillarbildung zu Atrophie und Teleangiektasie. Der Effekt einer Röntgenbestrahlung besteht also in einer Summe von räumlich und zeitlich verschiedenen Erkrankungen.

Die Effekte der Frühreaktion, die sich auf eine Zeit von drei Stunden bis eineinhalb Tagen nach der Bestrahlung erstreckt, sind folgende: Der Erfolg an den Endothelien ist wie bereits erwähnt, eine vorübergehende Lähmung, dadurch Kapillarerweiterung und Durchlässigkeit; klinisch: Rötung und Oedem. Der Effekt der Frühreaktion der Drüsen ist ein vorübergehender Funktionsausfall und Unfähigkeit der Zellen das schon gespeicherte Sekret zurückzuhalten. Klinisch wirkt sich das bei Drüsen mit äusserer Sekretion z.B. im Versiegen des Speichels aus. Bei Drüsen mit innerer Sekretion erfolgt eine Ausschwemmung allen gespeicherten Sekretes, was bei der Schilddrüse z.B. eine Vermehrung der basedowoiden Erscheinungen zur Folge hat. Die Wirkung auf die weissen Blutkörperchen ist zu dieser Zeit der Tod.

Die ebenfalls zur Zeit der Frühreaktion vorkommende schwere Störung des Allgemeinbefindens Bestrahlter, die man in ganz schwerer Form hauptsächlich nach ausgedehnten Rumpfbestrahlungen sieht, „der sogenannte Röntgenkater“, ist eine Folge der beim Zugrundegehen von Zellen entstehenden Abbauprodukte, die zu dieser Zeit im Körper kreisen. Doch tragen sie nicht allein die Schuld, wahrscheinlich spielt dabei die gestörte innere Sekretion, besonders der Nebennieren, eine grosse, wenn auch noch unbekannte Rolle durch Beeinflussung des vegetativen Nervensystems. Voltz konnte während dieses Zustandes eine Kochsalzverarmung des Blutes nachweisen, und es ist jetzt möglich, die lästigen Katererscheinungen erfolgreich mit Kochsalzgaben zu bekämpfen.

Eine weitere klinisch wichtige Folge der Röntgenparese der Kapillaren ist die Spasmolyse und Schmerzstillung. Die Gefässdilatation und die dadurch entstehende Wärme wirken bekanntlich spasmolytisch auf die glatte Muskulatur. Die schmerzstillende Wirkung ist einmal auf die bessere Durchblutung und ferner auf die ödematöse Durchtränkung zurückzuführen, ein Vorgang, welcher der Infiltrationsanästhesie mechanisch gleicht. Ebenfalls zur Zeit der Frühreaktion tritt die ausgesprochen heilende Wirkung der Röntgenbestrahlung auf Entzündungen ein. Dieser Vorgang erklärt sich so, dass durch die Strahlung das zellige Infiltrat eine starke Verminderung erfährt. Dadurch wird die schädliche Gewebsspannung bedeutend herabgesetzt und ausserdem wird durch die Gewebszertrümmerung viel Material der Phagozytose zugeführt. Ähnlich ist die Wirkung bei der Tuberkulose: hier wird auch das lymphozytäre Infiltrat zerstört. Die Abbaustoffe verursachen die zur Zeit der Frühreaktion auftretenden Erscheinungen, wie Temperatur und Herdreaktion. Noch eine letzte Frühwirkung der Röntgenstrahlen sei erwähnt. Das ist die vermehrte Blutgerinnung, bzw. Verkürzung der Gerinnungszeit. Diese lässt sich daraus erklären, dass durch die Zerstörung der weissen Blutkörperchen, die zu dieser Zeit stattfindet, viel Gerinnungsferment frei und die Zahl der Blutplättchen mehr wird. Wir sehen also, welch mannigfache Veränderungen, einesteils durch Wirkung auf das Protoplasma, andernteils durch Wirkung auf den Kern, an den verschiedensten Organen des menschlichen Körpers das Frühstadium der Röntgenkrankheit auszeichnen.

Alle diese Wirkungen des Frühstadiums der Röntgenschädigung sind auf die Strahlenkrankheit der empfindlichsten Zellen zurückzuführen. Die Vorgänge während der eigentlichen Röntgenreaktion sind der Ausdruck dafür, dass die Krankheit nunmehr die mittelempfindlichen Zellen ergriffen hat. Die Wirkung dieser

Periode besteht in der, je nach der angewandten Dosis, vorübergehenden oder bleibenden gewünschten Zerstörung bestimmter Organzellen. Neoplasmen verschwinden, überfunktionierende Drüsen, z.B. Basedowstruma, werden wieder auf die Norm ihrer Tätigkeit gebracht.

Wirkungen die nach zwei Monaten bis Jahren auftreten, gehören zu den Spätfolgen. Dies ist der Fall, wenn z.B. an der Kapillarendothelzelle der Kern oder besser, die sich in ihm befindlichen Träger der Fortpflanzung, zerstört wurden und dieser Schaden erst nach langer Zeit durch Ausbleiben neuer Kapillarbildung bemerkbar wird. War die Schädigung noch grösser, so wurde der ganze Kern getroffen, sodass die Zelle nekrotisiert; die letzte Folge davon ist das Röntgenulkus. An sekretorischen Organen kann durch Überdosierung nicht die gewünschte Funktionsverminderung, sondern ein Funktionsausfall resultieren und sich als Spätfolgen unangenehm bemerkbar machen.

Viele Autoren haben sich mit einer genauen chemischen Analyse des Blutes nach Röntgen- und Radiumbestrahlung befasst. Wie schon erwähnt, wurde eine Abnahme des Kochsalzgehalts unmittelbar nach Bestrahlung gefunden und zwar verliert der Körper dieses Kochsalz vollständig, da es vermehrt durch die Niere ausgeschieden wird. Hand in Hand damit entsteht eine Verwässerung des Blutes und Abnahme seiner Trockensubstanz. Die von anderen Autoren beobachtete Zunahme des Blutes an Gesamteiweiss wird wohl in eine spätere Zeit zu verlegen sein. Es ist möglich, dass auf eine Phase der Serumverdünnung eine Phase der Eiweisskonzentration im Serum erfolgt. Ausserdem steht fest, dass nach Röntgenbestrahlung die Globulinkomponente des Serumeiweisses relativ zum Albumin vermehrt ist.

Untersuchungen von Andersen und Kohlmann zeitigten das Ergebnis, dass der Gehalt des Serums eine Zunahme von Calcium-Ionen und eine Abnahme der Kalium-Ionen erfährt. So verhalten sich diese Antagonisten in Bezug auf das autonome Nervensystem auch hier wieder gegensätzlich. Über das Kohlensäurebindungsvermögen und die Alkalireserve des Blutes wurden ebenfalls Versuche angestellt, doch führten diese noch zu keinem übereinstimmenden Ergebnis. Die Veränderung der Blutreaktion nach Bestrahlung ist sicher eine geringfügige, auch noch nicht sicher genug um bestimmte Folgerungen daraus schliessen zu lassen. Sehr widersprechende Angaben finden sich über die Höhe des Blutzuckergehaltes nach Bestrahlungen. Sehr wahrscheinlich besteht eine Abhängigkeit des Zuckerspiegels von Ort und Zeit der Bestrahlung, und es dürften wohl darauf die verschiedenen Werte

der Untersuchungsergebnisse beruhen. Eine allgemein gültige Erklärung steht noch aus, wahrscheinlich ist das Steigen und Sinken des Blutzuckerspiegels der Ausdruck einer allgemeinen Umstimmung des Organismus, wie es auch bei anderen Insulten des Körpers zustande kommt. Ebenfalls gegensätzliche Resultate ergaben sich über die Wirkungen der Strahlen auf Fette und Lipotide. Die Mehrzahl der Autoren fanden den Cholesteringehalt des Blutes vermehrt, während O. Strauss z.B. für eine Abnahme desselben eintritt. Über das Lezithin liegen ebenfalls noch nicht sichere Angaben vor. Cholin, ein Abbauprodukt des Lezithins, das eine Zeitlang für das Wesen der Strahlenwirkung gehalten wurde, ist nach genauen Messungen nicht vermehrt.

Um diese zuletzt resultierenden chemischen Veränderungen des Blutes und des Gesamtorganismus durch die Strahlen verstehen zu können, müssen wir die Wirkung der Strahlen bis ins Kleinste verfolgen und legen uns daher zuerst die Frage vor, welches ist ihre Wirkung auf die einzelne Körperzelle.

Hier tritt uns schon gleich ein grosses Problem entgegen. Ist der Einfluss der Strahlen auf die Zelle ein anregender, fördernder, also reizender, oder üben die Strahlen eine zerstörende, tötende Wirkung aus? Heute ist man nun der Anschauung, dass die Strahlen diese beiden, grundsätzlich so verschiedenen Wirkungen auszuüben vermögen und zwar soll die fördernde Wirkung immer durch einen Bruchteil der Strahlenmenge erzeugt werden, welche die hemmende benötigt. Dieser Theorie hat man das biologische Grundgesetz von Arndt-Schulz zugrunde gelegt, welches besagt, dass schwache Reize fördern, starke aber hemmen. Nun ist die Tatsache, dass die Strahlen einen wachstums- sowie funktionsfördernden Einfluss ausüben können, durch viele Experimente bestätigt. Es wurde an Pflanzen, Bakterien und Protozoen tatsächlich eine Förderung des Wachstums beobachtet. Nur die von Hoffman beschriebene Vermehrung des Wachstums an wachsenden Knochen wurde von anderen Versuchen nicht bestätigt. Auch für die gefürchtete Reizwirkung auf das Wachstum von Tumoren konnte kein Beweis gebracht werden. Viel spärlicher sind Versuche, die eine Reizwirkung auf die Funktion der Zelle bestätigen sollen. Das vorhandene Material reicht keineswegs dazu aus, ein für andere Verhältnisse gültiges Gesetz, wie das von Arndt-Schulz, in die Strahlentherapie einzuführen und etwa die Reizdosis für die Funktion irgendeines wachsenden Gewebes aus der schädigenden Dosis zu berechnen.

Dass es eine zerstörende, mehr oder minder rasch tötende Wirkung der Strahlen auf die Zellen gibt, steht fest. Diese Wirkung

allein ist es, welche heute in der Medizin eine so überaus wichtige Rolle spielt; verdanken wir doch ihr ethalben den Strahlen, dass wir imstande sind, ohne blutige Operation die furchtbaren Schädlinge des menschlichen Körpers, das Carzinom, Sarkom u. a. zum Schwinden zu bringen und somit viele Menschenleben zu retten oder in Fällen, in denen eine vollkommene Heilung nicht mehr möglich ist, den Lebensrest so erträglich wie möglich zu gestalten.

Im folgenden sei ausgeführt, welche histologisch nachweisbaren Veränderungen in der Zelle nach der Strahlenwirkung vor sich gehen. Da ist zum Beispiel der „explosionsartige“ Zerfall der Lymphozyten. Hierbei handelt es sich um eine Wirkung auf den Zellkern und zwar so, dass seine ganze Substanz und nicht etwa nur die Keimzentren rapide zerfallen. Kurz nach Beginn der Bestrahlung verdichtet sich der Kern pyknotisch und löst sich schnell in Chromatinkugeln und -schollen auf. Diese liegen dann frei umher und verschwinden innerhalb von Stunden durch Phagozytose. Schon nach 24 Stunden ist die bestrahlte Stelle vollkommen frei von Lymphozyten. Diesen Vorgang sieht man nur an Lymphozyten mit ganz geringen Strahlendosen, die alle anderen Gewebe unbeeinflusst lassen. Erst wenn man eine höhere Dosis nimmt, sieht man auch an anderen Orten diese Vorgänge sich abspielen und zwar an den Knochenmarkszellen und den Epithelzellen der Eierstocksfollikeln. Nach Wetterer finden diese Veränderungen auch noch an anderen Zellen bei höchsten Dosen statt. Die Ursache dieses Verhaltens der Lymphozyten ist nicht bekannt.

In den meisten anderen Zellen geht die Strahlenwirkung bedeutend langsamer vor sich. Es wird dort durch die Bestrahlung ein über Tage sich erstreckender, langsam fortschreitender Auflösungsprozess ausgelöst. Entweder sieht man zuerst die Pyknose des Kerns oder ein Abblassen und Aufquellen desselben und Undeutlichwerden seiner Grenzen. Im Protoplasma erscheinen währenddessen Vakuolen. Endlich wird der Kern immer kleiner und verschwindet allmählich vollständig. Derartig reagieren z. B. die Epithelien der Haut, die Geschlechtsdrüsen, die Carcinomzellen u. a. Dabei lässt sich histologisch nicht feststellen, ob zuerst das Protoplasma oder der Kern der getroffene Teil der Zelle ist, während es sich bei den Lymphozyten um reine Kernwirkung handelt. Vielleicht ist die Kernveränderung eine Wirkung des zugrunde gehenden Protoplasmas, oder findet diese Wechselwirkung umgekehrt statt.

Welch ganz besonders schädigenden Einfluss die Röntgen- und Radiumstrahlen auf die Zellteilung ausüben, haben Perthes und

andere Forscher festgestellt. Hierüber gibt es eine Reihe von Versuchen, wovon besonders die von O. Hertwig und seinen Mitarbeitern an Eiern von Askariden, Seeigeln und Fröschen angestellten, genauer besprochen werden sollen, da sie für die Erkenntnisse der Strahlenwirkung von grosser Bedeutung sind. So haben Perthes und Hertwig gefunden, dass durch intensive Bestrahlung bei der Teilung die Weiterteilung sofort aufhört und das Ei dann schnell zugrunde geht. War die Bestrahlung etwas weniger kräftig, geht die Teilung wenn auch verlangsamt weiter, es entsteht ein unregelmässiger Zellhaufen, der später abstirbt. Die Bestrahlung der Eier in bestimmten Stadien bewies, dass der Teilungsvorgang umso empfindlicher ist gegen die Bestrahlung, je jünger das Ei ist. So ergab z. B. die Bestrahlung im Stadium der vollendeten Gastrulation eine Weiterentwicklung zu Embryonen, allerdings mit typischen Missbildungen, dann erst trat der Tod ein. Histologisch konnte nachher die Veränderung der inneren Organe festgestellt werden. Dabei fand sich das merkwürdige Resultat, dass am stärksten das Zentral-Nervensystem, Herz und Blut, Sinnesorgane und Muskeln geschädigt waren; während Darmkanal, Nierensystem und Blutgefässe wenig Veränderung zeigten. Es folgt daraus die Tatsache, dass sich die Gewebe im Embryonalstadium gegen die Strahlenwirkung umgekehrt empfindlich verhalten wie im ausgewachsenen Zustand.

Durch weitere Versuche und zwar an Eiern und Samenzellen vor der Befruchtung, liefert Hertwig den Beweis, dass die Strahlen am Zellkern angreifen. Die Zellen hatten nämlich durch die Bestrahlung die Fähigkeit sich weiter zu teilen verloren, nicht aber die Fähigkeit zur Befruchtung. Kopulierte man eine dieser bestrahlten Zellen mit einer unbestrahlten, so kam es zur Weiterentwicklung von Organismen, welche nur die halbe Chromosomenzahl aufwiesen, die aus dem unbeschädigten Chromatin des nicht bestrahlten Partners stammten. Da dieser Vorgang sowohl bei der bestrahlten Eizelle, als auch bei der isoliert bestrahlten Samenzelle ganz gleich vor sich ging, konnte in diesem Falle nur dasjenige Medium das geschädigte sein, das zu gleichen Teilen vorhanden ist, in diesem Versuch also der Kern, da ja das Protoplasma der Eizelle bedeutend gegenüber dem der Samenzelle überwiegt. Somit kam Hertwig zu dem Resultat, dass der Kern der strahlenempfindliche Teil der Zelle ist. Es ist aber nicht zu leugnen, dass auch das Protoplasma strahlenempfindlich ist, ebenso wie es auch keine Zelle gibt, die strahlenfest ist. Und es gibt Autoren, wie Franz Portes, deren Beobachtungen sogar für eine vermehrte Empfindlichkeit des Protoplasmas sprechen. Es ist

daher wohl anzunehmen, dass zwischen den Kernen der verschiedenen Organe ebensolche Empfindlichkeitsunterschiede bestehen, wie zwischen den Zellen selbst.

Die Ursache der Strahlenempfindlichkeit des Kerns liegt wohl auf chemischem Gebiet. Es besteht da eine Affinität zur mitotischen Teilung und zwar so, dass die Elemente der Kernteilung, die Chromosomen, besonders strahlenempfindlich sind. Ist ja doch gerade die Zellart, in der sich eben lebhaft Teilungsvorgänge abspielen und die sich durch Produktion von immer neuen Zellen auszeichnet, ganz besonders für die Strahlennoxie empfänglich, wie das von den Keimzellen der Haut, der Haarpapille, des Hodens, des Knochenmarks, der Keimzentren der Lymphfollikeln und den Zellen maligner Tumoren bekannt ist. Alle diese Zellen sind in ständiger Bewegung und Teilung begriffen, im Gegensatz zu den hochdifferenzierten Zellen der Leber, des Zentralnervensystems, der Muskeln. Das erklärt auch die Tatsache, dass die Zellen dieser Organe im Embryonalstadium noch strahlenempfindlich sind, denn zu dieser Zeit sind auch sie noch in lebhaftester Bewegung und Teilung begriffen:

Hier sei auch eine besondere Eigenart des jugendlichen, wachsenden Gewebes erwähnt, die zuerst von Gurwitsch gefunden wurde. Dieser machte nämlich die Entdeckung, dass pflanzliche und tierische Gewebe im wachsenden Zustande Strahlen auszusenden vermögen, die andere jugendliche Gewebe zu Kern- und Zellteilung anregen. Er nannte diese Strahlen die „mitogenetischen Strahlen“. Von Nachuntersuchern konnte dies lange Zeit nicht bestätigt werden, erst neuerdings ist es Gabor und Reiter gelungen durch äusserst feine und weitgehende Experimente das Bestehen dieser Strahlen zu bejahen. So gehen von der Spitze einer wachsenden Zwiebelwurzel kurzwellige Strahlen aus, die in einer senkrecht dazu aufgestellten zweiten Wurzel auf der exponierten Seite die Zahl der Kernteilungen vermehren, und viele andere Organismenbreite verhalten sich ebenso. Man kann sich nun vorstellen, dass dieser Strahlung bei der Einwirkung von Röntgen- und Radiumstrahlen eine gewisse Bedeutung zukommt, jedoch sind die genauen Zusammenhänge noch völlig unbekannt.

Eine Reihe von Autoren konnten histologisch die Wirkungen der Röntgen- und Radiumstrahlen auf die Chromosomen feststellen. Es fand sich jedesmal, dass die Chromosomen verdicken und verklumpen, dann zusammensintern und sich endlich in kleinste Körnchen auflösen. Und zwar konnte man diese Erscheinungen an den Zellen wahrnehmen, die sich gerade in Teilung befanden, die ruhenden Zellen daneben zeigten keine Veränderungen ihres Kerns.

Während man die Strahlenwirkung auf den Zellkern durch die Beobachtung der Vorgänge bei der Teilung gut verfolgen konnte, brachten die histologischen Untersuchungen am Protoplasma weit weniger Aufschluss über seine Strahlenempfindlichkeit. Wohl konnte man auch hier beim Zelluntergang regressive Veränderungen am Protoplasma, wie Vakuolisierung und Änderung der Färbbarkeit sehen; aber dabei könnte es sich ja auch um Absterbeerscheinungen der ganzen Zelle handeln, die durch die primäre Schädigung des Kerns bedingt sind. Versuche von Schmidt, Halberstädter und Wolfsberg, welche eine Veränderung der Anfärbbarkeit von Zellen mit vitalen Farbstoffen nach Bestrahlung ergaben, weisen darauf hin, dass auch das Protoplasma sich den Strahlen gegenüber nicht indifferent verhält. Bierich fand ebenso, dass sich schon nach verhältnismässig kurzen Bestrahlungen die Bindegewebsfibrillen der Haut von Mäusen mit Elastinfarbstoffen färben und führt das auf eine Veränderung in der physikalisch-chemischen Struktur der Fibrille zurück. Auch die Zellmembran wird von den Strahlen nicht verschont. Dass diese Wirkung von ganz besonderer Bedeutung ist, ergibt sich aus der wichtigen Funktion der Membran, welche die Beziehungen der Zelle mit ihrer Umgebung vermittelt und für die Intaktheit der Zelle sorgen muss. Zahlreiche Experimente brachten das sichere Ergebnis, dass infolge der Strahlenwirkung vor allem eine Durchlässigkeitssteigerung der Membran auftritt. Sogar grobe Zerstörung der Plasmahaut wurde bei Versuchen an Protozoen beobachtet, die endlich ein Platzen der Zelle zur Folge hatte. An roten Blutkörperchen wurde diese Wirkung durch die Hämolyse deutlich.

Nachdem wir nun gesehen haben, welche mannigfache Veränderungen der Zelle und aller ihrer Teile durch die Wirkung der Strahlen vor sich gehen, drängt sich uns die Frage auf, sind diese Veränderungen für die Strahlenwirkung charakteristisch oder können sie auch durch andere Medien ausgelöst werden? Tatsache ist, dass die Strahlen durch die Energie ihrer elektromagnetischen Schwingungen keine anderen Erscheinungen in der Zelle hervorrufen, als die, welche durch Einwirkung von Wärme, galvanischen und faradischen Strom und Chemikalien, wie Säuren, Alkalien und Alkaloiden, verursacht werden. So fand Holthusen, dass die Empfindlichkeit der Mitosen gegen Wärme noch grösser ist als die gegen Röntgenstrahlen. Strauss erzielte mit dem galvanischen Strom ganz ähnliche Wirkungen wie mit Strahlen. Es gilt eben auch hier der Satz von Johannes Müller: „Dass innerhalb gewisser Grenzen die verschiedensten Reize in denselben Formen der lebendigen Substanz dieselben Wirkungen hervorbringen.“ Eine

Spezifität der Strahlenwirkung im eigentlichen Sinne gibt es also nicht. Das, was die Strahlen auszeichnet, ist nur die Art ihrer Intensitätsverteilung im Organismus. So kann man mit Röntgenstrahlen Tiefentherapie treiben, das heisst die Strahlen können ihre Wirkung in der Tiefe des Körpers am gewünschten Ort entfalten, ohne dass die darüberliegenden Gewebe durch ihre Passage irritiert werden. Man kann Radiumsalze injizieren, welche dann je nach ihrer Organaffinität elektiv das gewünschte Organ beeinflussen. Man kann also ganz spezielle örtliche Radiumtherapie ausüben und an Ort und Stelle intensivste Wirkungen erzielen.

Die Röntgenstrahlen und die Strahlen der radioaktiven Substanzen haben das Vermögen auf lichtempfindliche Medien einzuwirken und aus der durch ihre Absorption entstehenden sekundären Beta-Strahlung resultiert ihre Fähigkeit, sichtbare Veränderungen in dem von ihnen getroffenen Gebiete zu verursachen. Eine unterschiedliche Wirkung der Strahlen ist nicht bekannt, nur der Effekt ist durch die Verschiedenheit des Absorptionskoeffizienten jedesmal ein anderer. In der Umsetzung ihrer Energie bei der Absorption in der lichtempfindlichen Substanz, und das ist in diesem Falle die menschliche Zelle, bestehen ihre gewebsverändernden Fähigkeiten. Im Folgenden sei nun ausgeführt, wie letzten Endes die Strahlenwirkung auf die Zelle unter Berücksichtigung der bisher angeführten Tatsachen vor sich geht. Wie kommen die beschriebenen Vorgänge in der Zelle zustande, welche chemischen oder physikalischen Ursachen liegen ihnen zugrunde?

Alle Erklärungen der Strahlenwirkung gehören in das Reich der Hypothese. Eine allgemein akzeptierte, übergeordnete Hypothese ist die, dass die Strahlen ionisierend wirken. Das heisst, dass die Moleküle in negative Elektronen und einen positiven Molekülrest aufgespalten, die Elektronen aus dem Verband herausgeschleudert werden und dadurch die sekundäre Elektronenstrahlung entsteht. Voltz kommt in einer eingehenden Abhandlung zu dem Schlusse: „Dass die Gamma-Strahlenwirkung nicht durch die einfallende Strahlung, sondern auf dem Umwege über die durch sie hervorgerufene sekundäre Strahlung der getroffenen Atome verursacht wird. Die sekundäre Strahlung zerfällt wieder in eine fluoreszierende, welche für die biologische Wirkung nicht in Betracht kommt, und in eine korpuskuläre, sekundäre Beta-Strahlung, in welcher die eigentliche auslösende Ursache zu erblicken ist.“

Die kinetische Energie dieser sekundären Elektronenbewegung hat auf die Zelle und ihre Bestandteile eine zertrümmernde Wirkung. Für die Wirkung der Strahlen auf die Lymphozyten ist diese

Theorie der Elektronenausschleuderung ohne weiteres einleuchtend. Wie aber sind die im vorausgegangenen beschriebenen, mannigfaltigen Wirkungen der Strahlen erklärbar? Sicher nicht durch diesen rein physikalischen Vorgang allein. Es wäre ja auch denkbar, dass die verschiedenen Reaktionen der Zellarten durch ihre verschiedene chemische Zusammensetzung bedingt wäre. Wissen wir doch, dass die sekundäre Eigenstrahlung, die sogenannte Fluoreszenzstrahlung, vom Atomgewicht des bestrahlten Körpers abhängig ist. Nun aber wurde gefunden, dass gerade Körper mit hohem spezifischen Gewicht, wie die roten Blutkörperchen gegen die Strahlen sehr widerstandsfähig sind. So hat z. B. die Milz ein niedrigeres spezifisches Gewicht als der unempfindliche Knorpel. Ferner hat die Einbringung von Sekundärstrahlern in den Körper eine geringe Wirkung hervorgerufen, so dass viele zu der Annahme neigen, die sekundäre Strahlung sei nicht der entscheidende Faktor.

Nach Werner soll das Lezithin der Zelle der Angriffspunkt der Strahlen sein. Schwarz sah nämlich, wie sich das Lezithin des Hühnereiweisses durch Einwirkung von Beta-Strahlen unter Entwicklung von Trimethylamin zersetzt. Werner fand, dass als Spaltungsprodukt im bestrahlten Gewebe hauptsächlich Cholin auftrete, und glaubte nun in diesem den Stoff gefunden zu haben, auf den die Strahlenwirkung zurückzuführen sei. Zahlreiche Autoren haben diese Auffassung widerlegt, sodass man sie heute als erledigt betrachten kann. Die von anderen ausgesprochene Ansicht, die Strahlenwirkung beruhe in einer Aktivierung von Fermenten, und zwar den autolytischen Fermenten der Zellen, ist heute ebenfalls als nicht haltbar aufgegeben worden.

Auch die am Stoffwechsel der Zellen gemachten Beobachtungen von Veränderungen nach Bestrahlung wurden zur Erklärung für die Ursache der Strahlenwirkung herangezogen. Neue Versuche von K. Adler lieferten das Ergebnis, dass der Stoffwechsel von Keimgewebe durch die Bestrahlung Veränderungen erfährt. Es kam zu einer Abnahme des Oxydationsstoffwechsels und einer Steigerung des Spaltungsstoffwechsels. Jedoch trat diese Verschiebung nicht unmittelbar nach der Strahleneinwirkung auf, sondern erst 25 Stunden später, so dass man im Stoffwechsel nicht den eigentlichen Angriffspunkt der Strahlen sehen und ihn für alle Vorgänge verantwortlich machen kann.

Eine neuartige Vorstellung über die Strahlenwirkung bringt Caspari, in dem er sich der physikalischen Theorie von Dessauer anschliesst, der behauptet, dass der ionisierende Effekt der beim Auftreffen der Röntgenstrahlen abgespaltenen Elektronen im

organischen Gewebe deshalb gering sei, weil im Gegensatz zum Verhalten in gasförmigen Medien die getrennten Ionenpaare sich sogleich wieder unter elektrischer Neutralisation vereinigen. Dadurch entstehen Stösse von bedeutender kinetischer Energie in äusserst kleinen, getrennten Punkten. Die dort entwickelte Wärme „Punktwärme“ genannt, bewirkt nun nach Caspari eine Eiweissgerinnung an diesen minimalsten Punkten. Und so entstehen an den betroffenen Stellen die „Nekrohormone“, welche durch ihre Reizwirkung die eigentliche Strahlenwirkung ausmachen. Diese Vorgänge sind jedoch noch ziemlich ungeklärt. Es lässt sich zum Beispiel damit nicht erklären, warum eine Hämoglobininlösung nicht lichtempfindlich ist, während eine mit Eosin gefärbte Hämoglobininlösung Eiweisskoagulation zeigt. Dürften doch in beiden Lösungen die Temperaturerhöhungen bei der Strahlenabsorption die gleichen sein.

Auch die Fortschritte der Photochemie werden dazu herangezogen, für die Verschiedenheit der Wirkung ein und derselben Strahlenart eine gemeinsame Grundlage zu suchen. Auf Grund der modernen Atomtheorie sind für den Mechanismus der Strahlenabsorption folgende Tatsachen wichtig. Das Atom besteht aus einem Atomkern, um den je nach dem Element in entsprechender Anzahl auf ganz bestimmten Bahnen Elektronen kreisen. Ein Molekül ist ein System solcher Atome, die gegenseitig bestimmte Bewegungen ausführen. Die Moleküle selbst bewegen sich ganz ungeordnet durcheinander in der sogenannten Wärmebewegung. Eine Bestrahlung ruft nun in der Zusammensetzung der Moleküle eine Veränderung hervor und zwar eine Zunahme der Elektronen- und Atombewegungen, also eine Zunahme des Energieinhaltes. Die Strahlen als Energieträger geben beim Zusammentreffen mit Molekülen von ihrer Energie ab und rufen so in der Materie Veränderungen hervor. Die Grösse der Energieabgabe ist zwischen den Wellenstrahlen und Corpuskularstrahlen verschieden. Die Energieaufnahme ist ein physikalischer Prozess, der an den Atomelektronen stattfindet und dort eine Lageveränderung, einen Elektronensprung hervorruft. Er kommt nur dann zu einer photochemischen Reaktion, wenn sich diese Lageveränderung ereignet hat, also ist die Strahlenwirkung primär eine Elektronenwirkung. Dabei können je nach der zugeführten Energiemenge Elektronen ganz aus dem Molekülverband herausgeschleudert werden, was jedoch für die Strahlenwirkung nicht notwendig ist.

Diese physikalische Reaktion ist aber nicht der einzige Mechanismus, wodurch die Strahlen auf die lebende Substanz einwirken, denn das Protoplasma ist nicht ein einfaches Gemenge verschied-

dener chemischer Substanzen. Es besitzt Kolloidnatur, ist also ein Stoff mit unendlich grosser Oberfläche und hat daher auch eine grosse Absorptionsfähigkeit für Strahlenenergie. Es kommt unter der Einwirkung von Strahlen zu einer physikalischen Zustandsänderung des Protoplasmas, welche die Lebenserscheinungen der Zelle beeinflusst.

Die an den kolloidalen Eiweisskörpern der Zelle gemachten Beobachtungen veranlassten Bordier, Steiger und andere zu der Ansicht, dass speziell hier die Wirkung der Strahlen angreift. In der kolloidalen Lösung herrscht nämlich eine elektrische Spannungsdifferenz, die dadurch zustande kommt, dass die kolloidal gelösten Teile und die umgebende Flüssigkeit entgegengesetzt elektrisch geladen sind. Durch die ionisierende Wirkung der Strahlen kommt es zu einer Störung dieses elektrischen Gleichgewichts der Lösung und die suspendierten Teilchen werden dadurch ausgefällt. Diese Ausfällungen wurden *in vitro* beobachtet und es ist gut vorstellbar, dass sie auch im lebenden Gewebe so vor sich gehen. Der Mechanismus ist hier derartig, dass die Wirkung von den vollständig abgespaltenen Elektronen ausgeht und zwar durch die elektrische Ladung und nicht durch ihre Energie. Alle Strahlenarten haben auf die verschiedenen Kolloide diese gemeinsame Wirkung der Aggregatbildung, deren höchste Stufe die Ausflockung ist. Es geht aber wohl nicht an, die Erscheinungen der Kolloidflockung nur als einen Entladungsvorgang aufzufassen. Denn die Ladung eines Kolloides ist bedingt durch Grad und Richtung seiner elektrolytischen Dissoziation. Bei grösseren Aggregaten spielen auch die „Membranpotenzialen“ mit ihrer Ionenabsorption eine Rolle. Die Untersuchungen von Pauli und Fernau haben ergeben, dass mit dem Prozess der Aggregatbildung durch Radiumstrahlen eine chemische Veränderung eintritt, die sogenannte „Denaturierung“, nach der es keine Löslichkeit mehr gibt. Die Bestrahlung hat hier eine gleiche Folge, wie eine gewöhnliche Hitzeeinwirkung. Auf eine andere gemeinsame Beziehung der Strahlenwirkung mit der Wärmewirkung sind wir schon bei der Besprechung der „Punktwärmetheorie“ von Dessauer gestossen.

Bevor wir nun noch näher auf die Wirkung der Strahlen auf die Kolloide eingehen, sei eine andere Theorie erwähnt, welche die Meinung vertritt, dass die primäre Reaktion gar nicht an den Protoplasamolekülen stattfindet, sondern vielleicht aus den Wasserstoff- und Sauerstoffmolekülen Wasserstoffsuperoxyd gebildet wird und dieses dann sekundär auf die organischen Verbindungen der Zelle einwirke. Fernau und andere haben darüber Versuche

angestellt, es blieb aber unentschieden, ob die dabei zustande gekommenen Wirkungen direkt durch die Strahlen oder indirekt durch Bildung von Wasserstoffsuperoxyd entstanden waren. Wir wissen eben noch zu wenig über den chemischen Aufbau des Protoplasmas und der Zelle. Sicher ist, dass die drei grossen Klassen: Eiweiss, Fette und Kohlenhydrate strahlenempfindlich sind.

Die neueste Forschung tritt nun dafür ein, dass das Eiweissmolekül die elementare Einheit ist, mit der alle Lebensvorgänge in innigen Zusammenhang stehen. In dieser Eigenschaft sind alle Veränderungen der Zelle durch Strahlenenergie in erster Linie auf das Eiweissmolekül zurückzuführen. Die grossen Eiweissmoleküle haben bekanntlich die Tendenz, sich in niedrige Formen aufzuspalten, deren letzte Stufe die Aminosäuren sind. Dass diese Vorgänge durch die Einwirkung von Strahlen geändert werden, zeigten die Versuche von Mischtschenko, welche folgendes Ergebnis hatten: Die Strahlenenergie wirkt auf das Eiweiss bei geringen Dosen anregend, das heisst, seine Zerlegung in einfachere Formen geschieht beschleunigt. Bei grossen Dosen jedoch wirkt sie zerstörend, das heisst, die Aufspaltungsmöglichkeit des Eiweissmoleküls ist durch seine Zerstörung (Tod) zunichte gemacht. Dabei fand sich ferner die Tatsache, dass die Strahlen nur auf die kleinen Eiweissmoleküle einen bedeutenden Einfluss haben, während sich die grossen Moleküle verhältnismässig refraktär gegen die Strahlennoxen verhalten. Nun ist die Zelle zur Zeit des Teilungsvorganges besonders reich an Aminosäuren, also an kleinen Eiweissmolekülen, dieser Umstand erklärt vollkommen das bisher nur erfahrungsmässige Wissen um die besondere Strahlenempfindlichkeit der Zelle während ihrer Mitose.

Über die Vorgänge bei der Strahlenwirkung auf das Eiweiss bringen die Versuche, welche Rajewski zusammen mit Schwerin und Gentner anstellte, wichtige Aufschlüsse. Diese Autoren schliessen sich der Punktwärmethorie Dessauers an und betrachten die Reaktionen des Eiweisses als Folgen der Punktwärmen, die bei der Strahlenabsorption entstehen. Bei der Beobachtung von Pseudoglobulin unter dem Ultramikroskop liessen sich folgende drei Phasen der Strahlenwirkung verfolgen. 1. Denaturierung der getroffenen Eiweissmoleküle. 2. Koagulation dieser Moleküle (letztere ist eine Folge der Zusammenstösse durch die Brownsche Molekularbewegung, in der sich die denaturierten Moleküle befinden). 3. Ausfall der grob dispers gewordenen Eiweissteilchen aus der Lösung.

Zu weiteren interessanten Ergebnissen führten Experimente von Spiegel-Adolf an Proteinen. Bis jetzt war nach diesem Autor

eine Charakterisierung der verschiedenen Proteine nur mit Hilfe der Denaturierung durch Hitze möglich, in dem sich die Hitze-koagulationsprodukte der wasserlöslichen Proteine vollständig durch den Grad ihrer Reversibilität unterschieden. Nunmehr ergab sich, dass die Proteine sich bei der Hitze-koagulation anders verhalten als bei der Lichtkoagulation. So ist nach Hitzedenaturierung eine Reversibilität möglich, nach Denaturierung durch Strahlen nicht. Von den drei untersuchten Stoffen zeigte das Pseudoglobulin die grösste Lichtkoagulationsgeschwindigkeit, dann folgte das Ovalbumin und zuletzt das Serumalbumin. Bei diesen Versuchen konnte Spiegel-Adolf eine Abhängigkeit der Vorbehandlung der Eiweisslösung nachweisen und zwar im Allgemeinen eine Abnahme der Lichtkoagulationsgeschwindigkeit bei Verdünnung, ebenso wie Salzzusatz den Eintritt der Koagulation verzögert. Diesen Einfluss chemischer Substanzen auf die Strahlenempfindlichkeit der Zellkolloide konnte auch Holthusen bestätigen. Er fand, dass die Strahlenhämolyse durch den Einfluss von verschiedenen Kationen nach der Hofmeisterschen Reihe begünstigt würde. Kroetz kam für die Anionenreihe zu demselben Ergebnis. Andersen und Kohlmann fanden eine Herabsetzung der Röntgensensibilität bei Samen, die mit Calciumlösung vorbehandelt waren und eine Steigerung nach Behandlung mit Kaliumlösung. Es wird sich bei diesen Erscheinungen wohl um eine Summation der Strahlenwirkung mit der chemischen Schädigung handeln. Eine von diesen beiden Noxen hätte noch nicht zu einer sichtbaren Veränderung geführt, durch ein Zusammenwirken kam es zum Manifestwerden des Schadens.

Ausser dieser chemischen Sensibilisierung gibt es auch eine physikalische. Hierbei wird durch Hinzufügen eines Sekundärstrahlenspenders eine Wirkungssteigerung erzielt. So fanden Ellinger und Gans, dass Gewebe, die sie mit 10⁰iger Thoriumnitratlösung infiltrierten, eine bedeutende Vermehrung der Strahlenreaktion erkennen liessen.

Über besonders reiche Erfahrungen auf diesem Gebiete verfügt die Strahlenabteilung der Universitäts-Frauenklinik in München. Voltz berichtet über gute Erfolge seiner unterstützenden Methoden der Strahlenbehandlung bei Genitalcarcinomen. Durch diese soll die Strahlenempfindlichkeit des Carcinomgewebes gesteigert werden. Diese Sensibilisierung wird einmal erreicht durch Hypophysenvorbestrahlung, welche durch die Leistungssteigerung der endokrinen Drüse eine Umstimmung des gesamten Organismus bewirkt. Dazu kommt die Sensibilisierung der Carzinomzellen durch Dextroid, ein Präparat, welches Jod-Cer mit Dextrose verbindet.

Mit Hilfe des Zuckers wird das Jod-Cer in den Ca-Zellen gespeichert, wirkt dort als Sekundärstrahler und erhöht so die Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen. Ausserdem soll das Dextroid auch selbst eine zerstörende Wirkung auf die Tumorzellen ausüben. Eine weitere Sensibilisierung der Ca-Zellen für die Strahlenwirkung wird durch die Verkupferung bei der Kataphorese erreicht. Dabei werden mit Hilfe des galvanischen Stroms, wenn auch nur geringe Mengen Kupfer in die Zelle eingebracht und somit die Absorptionsfähigkeit derselben für die Strahlen erhöht. Auch eine allgemein lokale Vorbehandlung der Carcinom-Zellen macht diese für die Strahlenwirkung geneigter. Voltz wendet dazu vor allem die Fulgurationsmethode an, welche durch hochfrequente Funkenentladung Hitzeokoagulation im Gewebe erzeugt. Die kaustische Wirkung ist dabei eine sehr tiefgehende, während bei der altgeübten Kauterisation mit dem Elektrokauter nur oberflächliche und daher weniger bedeutende Wirkung erzielt wird.

Einen weiteren massgebenden Einfluss auf die Strahlenwirkung übt der Quellungs Zustand der Zellkolloide aus. Petry fand als Erster durch Versuche an keimenden und ruhenden Samen, dass die Radiosensibilität an den im Exsiccator getrockneten Samen bedeutend herabgesetzt war. Für dieselbe Tatsache spricht das Ergebnis von Schaudinn, der beobachtete, dass die wasserreichsten Protozoen die strahlenempfindlichsten waren.

Zuletzt sei noch auf die überaus wichtige Wirkung der Strahlen auf die Zellmembran hingewiesen, die ja auch mit aller Wahrscheinlichkeit auf eine physiko-chemische Zustandsänderung der Kolloide zurückzuführen ist. Durch die Bestrahlung entsteht eine Ladungsverschiebung in der Membran. Nach der Filtertheorie von Michaelis hängt die Durchlässigkeit für gewisse Stoffe von der elektrischen Ladung der Membran ab, die Membranladung übt nämlich eine Wirkung auf die elektrisch geladenen Teilchen, die Ionen, aus und zwar um so mehr, je feiner die Poren sind. Wir wissen, dass kurzwellige Strahlen einen Ladungsverlust aber auch eine Häufung von positiv geladenen Teilchen bewirken können. Auf diese Weise können aus Kristalloiden Kolloide werden. Die Lichtwirkung auf Kolloide besteht darin, dass sich in den feindispersen Kolloiden infolge Aggregation der Teilchen bedeutend gröbere Körnchen bilden.

Der Effekt dieser Veränderungen nach Bestrahlung ist die erhöhte Durchlässigkeit der Zellmembran. Kroetz fand, dass bei bestrahlten Geweben eine Erhöhung der Diffusion stattfindet, es diffundieren nach der Bestrahlung viel mehr Globulin, Aminosäuren und Phosphate. Durch die erhöhte Permeabilität der Membran

gelangt also noch nicht assimiliertes Eiweiss in die Zelle und wirkt dort wie eine Protoplasmaaktivierung durch artfremdes Eiweiss. Somit ist für die Reizwirkung der Strahlen eine einfache und natürliche Erklärung gefunden.

Auch die zerstörende Wirkung der Strahlen hat nach Kovacs ihre Ursache in der Strahlenwirkung auf die Zellkolloide. Diese besteht darin, dass die Kolloide durch die Strahlenwirkung ihren Dispersitätsgrad ändern. Dies beweist der einfache Versuch von Pincussen, der einen frei aufgehängten Gelatinestreifen der Wirkung einer Lichtquelle aussetzte. Dieser krümmte sich und nahm nach der Lichtquelle zu konkave Form an. Durch die Einwirkung des Lichtes aggregierten die Teilchen; dies geschah unter Wasseraustritt, wodurch die dem Licht zugewandte Seite verkürzt wurde. Bei den strahlenempfindlichen Zellen handelt es sich immer um wasserreiche Zellen mit grossem Saftgehalt. Die Strahlenwirkung besteht bei diesen also in einer Dehydration, hervorgerufen durch die Veränderung der Membrankolloide, und daraus resultiert eine Zellschrumpfung und Kernzerbröckelung, also der Zelltod. Hiermit ist der Beweis geliefert, dass auch die zerstörende Wirkung der Strahlen letzten Endes in ihrer Wirkung auf die Kolloide begründet ist.

*

*

*

Zum Schluss obliegt mir die angenehme Pflicht Herrn Geheimen Rat, Professor Dr. Döderlein und Herrn Professor Dr. Voltz für die gütige Überlassung des Themas ergebenst zu danken.

Literatur.

Lehrbuch der Strahlentherapie von Professor Dr. Hans Meyer
Band 1—4.

Strahlentherapie (Zeitschrift der deutschen Röntgengesellschaft und der Gesellschaft für Lichtforschung). Band 25—36.

Lebenslauf.

Am 22. Januar 1904 wurde ich zu München geboren als Tochter des Kaufmanns Georg Grubmiller und seiner Frau Fanny geb. Voggesser. 5 Jahre lang besuchte ich die städt. Volksschule in der gleichen Stadt und darauf drei Jahre die städt. höhere Mädchenschule am St. Annaplatz. An der humanistischen Gymnasialabteilung der höheren Mädchenschule am Anger, der ich 6 Jahre angehörte, erhielt ich am 9. April 1924 das Reifezeugnis und wurde am 28. April 1924 an der Universität München aufgenommen. Nach 5 Studienhalbjahren bestand ich in München die ärztliche Vorprüfung und nach weiteren 5 Halbjahren wurde mir am 8. Juni 1929 nach vollständig bestandenem ärztlichen Examen in München die Zulassung zum praktischen Jahr erteilt.

Seit 1. Juli 1929 bin ich an der medizinischen Abteilung des Krankenhauses r. d. I. als Medizinalpraktikantin tätig.

München, den 22. April 1930.
